

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5

Synthèse à destination du médecin traitant

Centre de Compétence PsyRare (Maladies Rares à Expression
Psychiatrique) Grenoble Alpes
Filière DéfiScience

Coordinateur : Pr Clément DONDÉ

Centre de Référence Anomalies du développement et syndromes
malformatifs Grenoble Alpes
Filière AnDDi-Rares

Coordinateur : Dr Isabelle MAREY

Juillet 2025

Synthèse à destination du médecin traitant

- **Une maladie génétique rare**

Le **syndrome neurodéveloppemental lié à SETD5** est une maladie génétique rare non dégénérative d'après les données scientifiques actuelles, qui fut décrite pour la première fois en 2014. Le syndrome SETD5 est lié à une haploinsuffisance du gène codant la protéine SETD5, provoquée par des variations ponctuelles ou délétions du gène, de survenue habituellement *de novo*. L'incidence à la naissance n'est pas connue avec un ratio homme/femme équivalent. La première publication sur l'implication du gène *SETD5* dans les troubles du neurodéveloppement estime que ce gène rend compte de 0.7% des patients porteurs d'un trouble du développement intellectuel dans leur cohorte. Depuis la première publication en 2014, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature permettant d'affiner la description clinique et rendant compte de la variabilité et de la sévérité d'expression. En 2025, la ressource GenIDA référence la participation active de 35 familles en France concernées par cette pathologie. Ces éléments objectivent une probable sous-estimation de la prévalence de cette pathologie.

- **Repérage et diagnostic du syndrome SETD5**

Le syndrome SETD5 est rarement diagnostiqué en prénatal en l'absence d'antécédents familiaux, car il ne présente pas de signes spécifiques à l'échographie. Toutefois, des anomalies de croissance ou des malformations fœtales (cardiaques, génito-urinaires) peuvent conduire à des analyses génétiques (ACPA ou criblage moléculaire) permettant d'identifier le syndrome. En postnatal, le diagnostic repose sur une analyse génétique, car il n'existe pas de critères cliniques formels. Il peut être suspecté dès la première année en présence, en particulier, de particularités morphologiques, d'une hypotonie et de malformations congénitales cardiaques ou génito-urinaires. Plus tard, un retard des acquisitions ou un trouble du neurodéveloppement syndromique associé à des troubles de l'oralité, des particularités morphologiques, des manifestations neuropsychiatriques, des troubles sensoriels (surdité) et un retard de croissance peut orienter vers le diagnostic. Le plus souvent, ces signes entraînent une consultation en génétique dans le cadre d'un bilan de trouble du neurodéveloppement, permettant d'aboutir au diagnostic.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une anomalie pathogène du gène *SETD5*. Ces anomalies peuvent être détectées par une analyse du gène, ciblée (séquençage Sanger ou NGS (next-generation sequencing) pour les mutations ponctuelles et par ACPA/qPCR/MLPA pour les délétions emportant en partie ou la totalité du gène) ou par des études de séquençage à haut débit (d'un groupe de gènes ou pangénomique). Face à un patient présentant des signes évocateurs et un diagnostic, une évaluation pluridisciplinaire est essentielle, impliquant généticien, neuropédiatre, psychiatre et spécialistes concernés. Une annonce diagnostique adaptée avec accompagnement familial est recommandée, ainsi qu'un suivi personnalisé pour prévenir et traiter les complications.

- **Complications et principes de prise en charge**

Le syndrome SETD5 est une maladie génétique rare pouvant associer troubles du neurodéveloppement (trouble du spectre autistique, trouble déficit d'attention avec hyperactivité, troubles du langage et de l'apprentissage, trouble du développement intellectuel, trouble de la coordination motrice), manifestations psychiatriques (anxiété, comportements oppositionnels, troubles du sommeil), complications neurologiques et motrices (retard des acquisitions, hypotonie, mouvements anormaux, épilepsie). Des particularités morphologiques faciales et squelettiques sont fréquentes, ainsi que des atteintes d'organes ou de système (cardiaques, gastro-intestinales et génito-urinaires). Des difficultés alimentaires précoces sont souvent observées, associées à des troubles de l'oralité et des troubles de la succion/déglutition. Des anomalies sensorielles sont fréquentes, avec une hypoacousie, une anosmie, une agueusie, et sur le plan visuel (strabisme, trouble de réfraction). Un retard staturo-pondéral est présent dans 10% des cas. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif spécifique. La prise en charge se veut globale et pluridisciplinaire entre neuropédiatre, généticien, psychiatre, médecin traitant, médecins spécialistes selon les complications associées, personnels paramédicaux et le secteur médico-social. Le traitement est symptomatique et vise à limiter les complications de la maladie par des soins et des approches médicamenteuses (psychotropes, rééducatives, psychothérapeutiques) et chirurgicales appropriées avec un accompagnement de l'enfant et de sa famille tout au long de la vie.

- **Projet éducatif et d'accompagnement personnalisé**

Le suivi des patients atteints du syndrome SETD5 repose sur une prise en charge pluridisciplinaire adaptée à leurs besoins évolutifs. L'accompagnement scolaire doit être personnalisé en fonction des capacités cognitives et des troubles associés, avec une orientation définie par une évaluation incluant enseignants, médecins et rééducateurs, et formalisée par un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) soumis à la MDPH. La rééducation précoce est essentielle pour favoriser l'apprentissage et l'autonomie, impliquant orthophonie, psychomotricité, ergothérapie, kinésithérapie et orthoptie, dispensées en libéral ou en structures spécialisées comme les CAMSP et SESSAD.

Un soutien psychologique est recommandé à tout moment pour le patient et sa famille afin d'accompagner les défis liés au handicap, et une consultation en génétique peut être proposée. L'éducation thérapeutique vise à renforcer l'autonomie et la gestion de la maladie, avec des programmes adaptés et des actions ciblées, notamment en cas d'épilepsie. Sur le plan médico-social, la reconnaissance du handicap permet l'accès à diverses aides financières et prestations (AEEH, AAH, PCH), avec un accompagnement spécifique selon l'âge pour l'orientation scolaire, professionnelle et sociale. À l'âge adulte, une mesure de protection juridique peut être envisagée. Le médecin généraliste joue un rôle central dans la coordination des soins, l'orientation vers les dispositifs adaptés et le soutien aux familles tout au long du parcours de vie du patient.

- **Rôle du médecin traitant**

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi médical et l'accompagnement de la situation de handicap. Son rôle comprend les missions suivantes :

- D'assurer le suivi habituel recommandé chez tous les patients (enfant, adolescent et adulte) : suivi de la croissance staturo-pondérale, évaluation de la trajectoire et du comportement, prise en charge des pathologies intercurrentes, suivi du schéma vaccinal, etc.
- Evoquer le diagnostic et orienter vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies rares lors d'une suspicion diagnostique
- Repérer et assurer, en lien avec les médecins spécialistes, le suivi médical des complications du syndrome SETD5
- Evaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments, en particulier psychotropes et antiépileptiques.
- Orienter et/ou coordonner l'accompagnement psychologique, le projet scolaire et les rééducations pluridisciplinaires.
- Informer sur les prestations et les aides apportées par la MDPH.
- Faciliter l'intégration sociale, scolaire et professionnelle et l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.
- Etre vigilant à la qualité de vie du patient et de sa famille (la personne avec syndrome SETD5, sa fratrie, ses parents et grands-parents).
- Faire connaître au patient et sa famille les ressources disponibles sur le territoire et l'association de personnes concernées (Association SETD5).

Informations et contacts utiles

Sites des associations de personnes concernées :

(français) Association SETD <https://associationsetd.wordpress.com/>

(anglais) Groupe américain de soutien pour les familles

<https://www.facebook.com/groups/setd5families>

Site d'information :

(français) <https://www.simonssearchlight.org/fr/gene-guide/syndrome-lie-a-setd5/> (anglais)

<https://www.simonssearchlight.org/research/what-we-study/setd5/>

(anglais) rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%203/SETD5%20QFN%202023.pdf (français)

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/404440>

Site maladies rares :

filière AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>, filière DéfiScience : <https://defiscience.fr/> Maladie rares info service : <https://www.maladiesraresinfo.org>

Ressources participatives et collaboratives: GenIDA (<https://genida.unistra.fr>), humandiseaseGene (<https://humandiseasegenes.nl/>)